

ESTUDO COMPARATIVO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE FUROSEMIDA

COMPARATIVE STUDY OF THE QUALITY OF FUROSEMIDE TABLETS

DOI: [10.24933/e-usf.v8i1.445](https://doi.org/10.24933/e-usf.v8i1.445)

v. 8 n. 1 (2024)

ROZIC; Natali¹; BARBOZA, Brenda Maschietto¹; BITIOL, Douglas de Abreu¹; SOUSA, Jéssica Menezes de¹; ARAÚJO, Jussara Marques de Souza¹; TESTA, Thales Vinicius²; FRÓES, Bárbara Milani³; TESCAROLLO, Iara Lúcia⁴

¹Estudantes do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco (USF), Campinas, São Paulo, Brasil. ²Técnico de Laboratórios (USF); ³Mestre em Ciências da Saúde, Docente do Curso de Farmácia, Orientadora Metodológica (USF). ⁴Doutora em Fármacos e Medicamentos, Docente do Curso de Farmácia, Orientadora Científica (USF).

iara.dias@usf.edu.br

Resumo: A furosemida tem sido amplamente utilizada devido a sua rápida ação diurética, em quadros agudos, sendo empregada no tratamento de edema associado a insuficiência cardíaca, doença hepática e renal, bem como na hipertensão. Devido às suas propriedades físico-químicas apresenta problemas de estabilidade e a qualidade de medicamentos produzidos com este fármaco precisa ser monitorada constantemente. O objetivo deste estudo consistiu em avaliar a qualidade físico-química e microbiológica de duas marcas distintas de comprimidos similares de furosemida. Os parâmetros de qualidade foram determinados por testes de identidade, aspecto, peso-médio, desintegração, dureza, friabilidade, dissolução, doseamento, uniformidade de doses unitárias e ensaios microbiológicos. Os resultados foram comparados com padrões da Farmacopeia Brasileira e permaneceram dentro das especificações estabelecidas.

Palavras-chave: Controle de qualidade; comprimidos; furosemida.

Abstract: Furosemide has been widely used due to its rapid diuretic action in acute conditions, being used in the treatment of edema associated with heart failure, liver and kidney disease, as well as hypertension. Due to its physicochemical properties, it presents stability problems and the quality of medicines produced with this drug needs to be constantly monitored. The objective of this study was to evaluate the physicochemical and microbiological quality of two different brands of similar furosemide tablets. Quality parameters were determined by tests of identity, appearance, average weight, disintegration, hardness, friability, dissolution, dosage, uniformity of unit doses and microbiological tests. The results were compared with Brazilian Pharmacopoeia standards and remained within the established specifications.

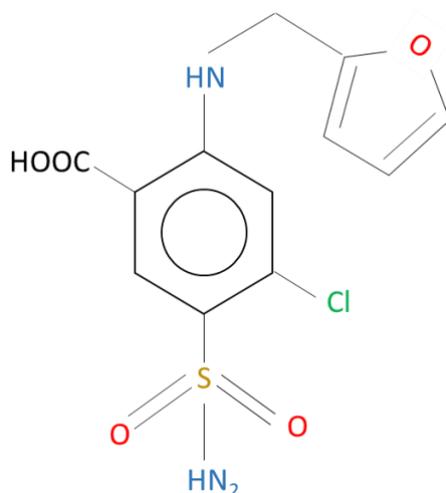
Keywords: Quality control, tablets, furosemide.

INTRODUÇÃO

A furosemida corresponde quimicamente ao ácido 4-cloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranílico. Atualmente este insumo farmacêutico ativo (IFA) tem sido amplamente utilizado devido a sua rápida ação diurética, sobretudo, em quadros agudos, sendo empregado no tratamento de edema associado a insuficiência cardíaca, doença hepática e renal, bem como

na hipertensão (WILE, 2012; ROUSH; KAUR; ERNST, 2014; PANDEY, et al. 2022). A estrutura química da furosemida está ilustrada na Figura 1.

Figura 1. Fórmula estrutural da furosemida.



Fonte: Adaptado da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019).

As propriedades físico-químicas da furosemida são essenciais para entender sua eficácia e comportamento farmacológico. Este IFA possui fórmula molecular correspondente a $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ e massa molecular de 330,74 g/mol, faixa de fusão de aproximadamente 206-207 °C, seu pK_a é 3,39 e seu coeficiente de partição octanol/água ($LogP$) é de 2,03, indicando que tem uma afinidade moderada por ambientes lipofílicos, o que pode influenciar sua absorção e distribuição no organismo. É praticamente insolúvel em água, ou seja, aproximadamente 10 mg/L a 25 °C. No entanto, é mais solúvel em solventes orgânicos, como dimetilsulfóxido (DMSO) e metanol (USP, 2005; GRANERO et al., 2010; BRASIL, 2019).

A baixa solubilidade em água pode impactar na sua biodisponibilidade oral. Segundo a Farmacopeia Brasileira a solubilidade de um IFA configura um importante parâmetro utilizado para determinar suas propriedades segundo o sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). O SCB estratifica os IFA com base na solubilidade e permeabilidade, critério este utilizado para prever o comportamento de absorção e a necessidade de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência. Neste aspecto a furosemida pertence à Classe IV conforme o SCB, portanto, baixa solubilidade e baixa permeabilidade. O SCB da furosemida, como Classe IV, sugere que este IFA pode ter uma biodisponibilidade limitada quando administrado oralmente, o que resulta em variabilidade na absorção e resposta terapêutica. Portanto, critérios de desenvolvimento farmacotécnico, estratégias de formulação, controle de processo e atendimentos às Boas Práticas de Fabricação, são frequentemente necessários para melhorar a qualidade do produto minimizando variabilidade em sua biodisponibilidade oral (CHAVDA; PATEL; ANAND, 2010; BRASIL, 2019).

A estabilidade da furosemida é outro fator crítico que deve ser considerado a fim de garantir sua eficácia terapêutica ao longo do tempo. Na área farmacêutica, a estabilidade refere-se à capacidade de um medicamento em manter suas propriedades físicas, químicas, toxicológicas, microbiológicas e terapêuticas dentro de especificações predefinidas, sendo influenciada por fatores intrínsecos e extrínsecos (GENARO, 2004; ALLEN; ANSEL, 2013).

Os fatores intrínsecos que afetam a estabilidade dizem respeito ao próprio medicamento e dependem das características dos fármacos, excipientes e forma farmacêutica, geralmente são previstos e evitados durante o desenvolvimento e fabricação dos produtos. Os fatores extrínsecos são aqueles relacionados às diferentes condições em que o medicamento é exposto como temperatura, luz, presença oxigênio e umidade e que favorecem a degradação do fármaco, por esses motivos, são mais difíceis de serem controlados, mas, podem ser evitados em função da forma de armazenamento e tipo de embalagem selecionada para o produto (DIAS, et al., 2004; GENARO, 2004; ALLEN; ANSEL, 2013; BARNES, 2013; KATSURA et al. 2017).

A furosemida é estável sob condições normais de armazenamento, mas, degrada-se sob exposição à luz, umidade e altas temperaturas. A umidade pode levar à hidrólise, enquanto a luz pode causar decomposição fotoquímica. Além disso, altas temperaturas aceleram a degradação, reduzindo a potência do medicamento (DIAS, et al., 2004; RUIZ-ANGEL et al., 2006; GIANNETTI et al., 2023).

No Brasil, a furosemida é comercializada como comprimidos e solução injetável. Especialidades farmacêuticas com este IFA fazem parte da relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) dentro do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF). O CBAF abrange medicamentos destinados ao tratamento dos principais problemas e condições de saúde da população brasileira no âmbito da Atenção Primária à Saúde (BRASIL, 2022a). A furosemida está disponível nas apresentações em comprimidos de 40 mg e solução injetável 10 mg/mL. Também pode ser formulada em farmácias de manipulação principalmente em cápsulas de gelatina dura e solução oral.

Devido a diversidade de medicamentos contendo furosemida oferecidos no mercado nacional, a qualidade dos produtos tornou-se um tema bastante discutido. Muitas pesquisas, já publicadas, relatam estudos sobre análise de comprimidos de furosemida e levantam preocupação com problemas de qualidade o que pode comprometer a eficácia terapêutica (DIAS et al., 2004; TESCAROLLO et al., 2005; BOSCH et al., 2008; FERREIRA et al., 2011; LAMOLHA et al., 2012; DAMASCENO et al., 2019; SOUSA et al., 2020).

A Resolução RDC n. 658/2022 define as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e determina diretrizes a serem cumpridas pelas empresas a fim de garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. Para esta regulamentação, o controle de qualidade reúne um conjunto de métodos, técnicas e atividades operacionais utilizadas para avaliar e monitorar o cumprimento das especificações de qualidade (BRASIL, 2022b). Este trabalho teve como objetivo realizar um estudo comparativo entre comprimidos de furosemida 40 mg, de diferentes laboratórios e constatar se os mesmos atenderam aos critérios de qualidade estabelecidos na Farmacopeia Brasileira.

METODOLOGIA

Este estudo trata de uma pesquisa experimental visando a comparação da qualidade de comprimidos similares de furosemida 40 mg de dois laboratórios distintos. As amostras foram adquiridas de uma farmácia da cidade de Campinas, São Paulo, Brasil, cujas marcas foram omitidas por questões éticas. Foram adquiridos 120 comprimidos do mesmo lote de fabricação. As amostras foram identificadas como FUR 01 e FUR 02. Foram adotados métodos da Farmacopeia Brasileira, sendo eles: identidade, determinação do peso-médio, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução, uniformidade de doses unitárias e testes de segurança biológica (BRASIL, 2019). Os experimentos foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade da Universidade São Francisco, Campinas, São Paulo, Brasil. Para as determinações quantitativas foi utilizado padrão de trabalho furosemida com elevada pureza.

Integridade da amostra

Antes de iniciar os ensaios para avaliar a qualidade do produto, foram observadas informações importantes impressas nas embalagens e bulas como: característica das embalagens, dados impressos, como nome do medicamento, denominação genérica, concentração, data de fabricação, data de validade, lote, fabricante e demais dados.

Aspecto

Para execução do referido teste foram observadas visualmente as características físicas de 10 comprimidos, como: cor, formato, presença de sulcos, integridade, presença ou ausência de revestimento e gravações, superfície lisa, sem estrias. Tratou-se de um ensaio informativo.

Identidade

A partir da determinação do peso-médio, quantidade de pó equivalente a 40 mg de furosemida foi transferida para balão volumétrico de 100 mL e diluída em NaOH 0,1 M e depois agitada por 10 minutos. Após filtrar, alíquota de 2 mL foi transferida para balão volumétrico de 100 mL e diluída novamente com NaOH 0,1 M para obter solução final a 8,0 µg/mL. A solução padrão foi preparada na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. As absorvâncias das soluções resultantes foram medidas em 271 nm, utilizando NaOH 0,1 M para ajuste do zero. De acordo com a Farmacopeia Brasileira, o espectro de absorção no ultravioleta, na faixa de 220 nm a 320 nm, da solução final, há máximos de absorção em 228 nm e 271 nm, sendo comparados com o padrão (BRASIL, 2019).

Peso-médio

Aplicou-se a metodologia prevista na Farmacopeia Brasileira, usando faixa de tolerância de 7,5%. Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos, determinando-se o peso-médio, desvio-padrão (DP) e desvio-padrão relativo (DPR %). Não mais que 2 unidades podem estar fora dos limites; nenhuma acima ou abaixo do dobro das porcentagens especificadas (BRASIL, 2019).

Dureza

Obteve-se a dureza pela média aritmética da resistência oferecida por amostra de 10 comprimidos, testados individualmente, empregando-se o durômetro. Os comprimidos foram submetidos ao teste obedecendo-se sempre a mesma orientação. Os resultados foram expressos por Kgf ou newtons (N), o teste é informativo (BRASIL, 2019).

Friabilidade

Para comprimidos com peso-médio $\leq 0,65$ g, a Farmacopeia Brasileira recomenda utilizar 20 unidades e peso-médio $\geq 0,65$ g, 10 unidades. Amostra correspondente a 20 comprimidos de furosemida foi pesada com exatidão e transferida para friabilômetro empregando-se 25 rotações por minuto num período de 4 minutos. Em seguida, os comprimidos foram pesados novamente. A diferença entre o peso final e o inicial representa a friabilidade em função da porcentagem (%) do pó perdido. A friabilidade foi calculada por: % perda = [(m_i

– m_f) / m_i] x 100, onde: m_i é a massa inicial; m_f a massa final em gramas. São aceitáveis comprimidos com perda inferior a 1,5% (BRASIL, 2019).

Desintegração

Para este teste foram empregados seis comprimidos, os mesmos foram transferidos para os tubos da cesta do desintegrador, com apoio dos discos de cada tubo, utilizando água mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. Ao final do intervalo de tempo especificado, cessou-se o movimento da cesta e observou-se o material em cada um dos tubos. Segundo a especificação da Farmacopeia Brasileira, todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados. Se os comprimidos não se desintegrarem devido à aderência aos discos, o teste deve ser repetido com seis outros comprimidos, omitindo os discos. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos (BRASIL, 2019).

Doseamento por espectrofotometria na região do ultravioleta

Foram pesados e pulverizados 10 comprimidos. Com base no peso-médio, tomada de ensaios equivalente a 40 mg de furosemida foi transferida para balão volumétrico de 100 mL, diluindo-se com 30 mL de NaOH 0,1 M. O conteúdo foi agitado por 10 minutos, completandose, em seguida, o volume com o mesmo solvente. Após filtrar, alíquota de 500 μL foi transferida para balão volumétrico de 25 mL, completando-se o volume com NaOH 0,1 M. A solução padrão foi preparada na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. As absorbâncias das soluções resultantes foram obtidas a 271 nm, utilizando NaOH 0,1 M para ajuste do zero.

A quantidade de furosemida nos comprimidos foi calculada a partir das leituras obtidas, levando-se em conta o fator de diluição da amostra e a equação a seguir: $C_a = [A_a/A_p].D_a.C_p$, onde: C_a é a concentração da amostra; A_a absorbância da amostra; A_p absorbância do padrão; D_a diluição da amostra e C_p concentração do padrão. O teor foi calculado pela expressão % = [valor encontrado/valor rotulado].100. Para a Farmacopeia Brasileira o teor das amostras deve estar entre 90,0% a 110,0% do valor declarado de furosemida (BRASIL, 2019).

Dissolução

Foram empregadas as mesmas condições preconizadas pela Farmacopeia Brasileira sendo: aparelho de dissolução montado com o aparato 2; volume de 900 mL de tampão fosfato pH 5,8; velocidade de rotação 50 rpm; tempo do teste de 60 minutos. Após o tempo especificado, retirou-se uma alíquota de 10 mL do meio de dissolução, a mesma foi filtrada, transferida para balão volumétrico de 50 mL e diluída com tampão fosfato pH 5,8 até concentração adequada. As absorbâncias das soluções foram determinadas em 271 nm, utilizando o mesmo solvente, para ajuste do zero. A quantidade de furosemida dissolvida no meio foi calculada a partir da leitura da solução padrão de furosemida na concentração de 0,0008% (p/v) ou 8,0 $\mu\text{g/mL}$ preparada com o mesmo solvente. Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de furosemida devem ser dissolvidos em 60 minutos (BRASIL, 2019).

Uniformidade de doses unitárias

Para este estudo foi adotada a técnica denominada uniformidade de conteúdo. Foram analisadas 10 unidades individualmente, do mesmo lote, as quais foram transferidas para balão

volumétrico de 100 mL e adicionou-se cerca de 30 mL de NaOH 0,1 M. Levou-se ao banho de ultrassom por 10 minutos, logo após o volume foi completado com o mesmo solvente. A partir dessa etapa, as condições do ensaio foram iguais às empregadas no doseamento por espectrofotometria na região do ultravioleta. De acordo com as absorbâncias foram determinados os teores do IFA por unidade testada. A amostra cumpre ao teste se o Valor de Aceitação (VA), calculado para as 10 primeiras unidades for menor ou igual a L1. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, L1 é 15,0. Caso o valor seja maior, o teste deverá ser repetido com mais 20 unidades. A Tabela 1 apresenta dados para o cálculo do VA (BRASIL, 2019).

Tabela 1. Base para o cálculo do Valor de Aceitação.

Critérios para o cálculo do Valor de Aceitação (VA)	
Se $98,5\% \leq \text{média} \leq 101,5\%$:	$VA = k \times DP$
Se a média for $\leq 98,5\%$:	$VA = 98,5 - \text{média} + k \times DP$
Se a média for $\geq 101,5\%$:	$VA = \text{média} - 101,5 + k \times DP$
Limite superior e inferior (L):	$(1 + L1 \times 0,01)M$; $(1 - L1 \times 0,01)M$
Constante de aceitabilidade (k):	Se $n = 10 \rightarrow K = 2,4$ ou $n = 30 \rightarrow K = 2,0$
Valor de referência (M):	Se $98,5\% \leq \text{média} \leq 101,5\% \rightarrow M = \text{média}$; se a média $\leq 98,5\% \rightarrow M = 98,5\%$; se a média $\geq 101,5\% \rightarrow M = 101,5\%$

Fonte: Adaptado de Farmacopeia Brasileira (2019).

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos

Com esse teste é possível determinar o número total de bactérias mesofílicas e fungos em produtos e matérias-primas não estéreis e o mesmo consiste na contagem da população de microrganismos que apresentam crescimento visível, em até cinco dias, em Ágar caseína-soja a $(32,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ e em até sete dias, em Ágar *Sabouraud*-dextrose a $(22,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$. Para este estudo, os comprimidos foram triturados transferindo-se 10 g de amostra para 90 mL de solução tampão fosfato pH 7,2 considerando-se uma diluição de 1/10.

Cerca de 1 mL da solução resultante foi transferida para a superfície de cada meio de cultura. Procedeu-se a semeadura pelo método de espalhamento em placa conhecido como *Spread-Plate*, com auxílio da alça de Alça de *Drigalski*. As placas contendo Ágar caseína-soja foram incubadas a $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante três a cinco dias e as placas contendo Ágar *Sabouraud*-dextrose a $22,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante cinco a sete dias para determinação do número de microrganismos aeróbicos totais, bolores e leveduras, respectivamente.

Para investigar a presença de microrganismos patogênicos, foi utilizado o ágar *MacConkey*, sendo um meio de cultura seletivo, utilizado para o crescimento de bactérias Gram-negativas (BRASIL, 2019). A Farmacopeia Brasileira prevê limites microbianos para produtos não estéreis de uso oral, como Unidade Formadoras de Colônia (UFC) sendo: contagem total permitida de bactérias aeróbias em, no máximo, 1000 UFC/g, contagem total de fungos com máximo permitido de 100 UFC/g e como obrigatoriedade a ausência de *Escherichia coli* em 1 g (BRASIL, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

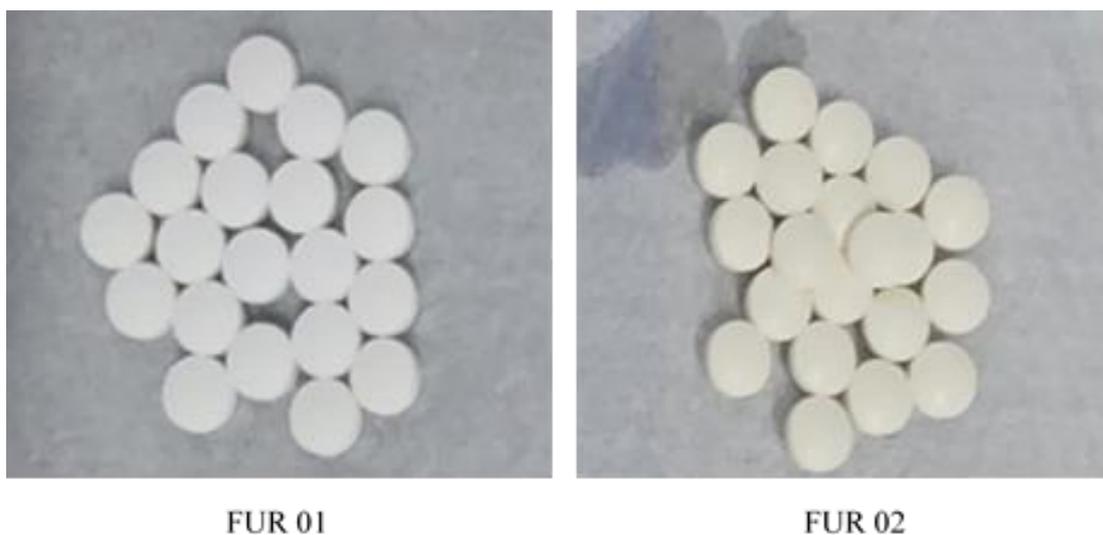
Ao longo deste estudo, foi aplicada uma abordagem baseada em métodos gerais presentes na Farmacopeia Brasileira, com o objetivo de colocar em prática o controle de qualidade na comparação de comprimidos similares de furosemida 40 mg de dois laboratórios concorrentes de mercado. Os resultados obtidos foram analisados considerando diversas

métricas de desempenho, a fim de avaliar a conformidade com as especificações estabelecidas. Trabalhos semelhantes demonstraram a importância do controle de qualidade de comprimidos de furosemida, estudos de equivalência farmacêutica e comparação entre referência, similar e genérico (LAMOLHA et al., 2021; DAMASCENO et al., 2019; SOUSA et al. 2020)

Na inspeção inicial das amostras FUR 01 e FUR 02, as embalagens secundárias se mostraram íntegras, sem sinais de violação, os elementos gráficos da identidade visual representaram de forma sistemática todas as informações da empresa. Os dizeres de maior relevância como nome comercial, nomenclatura da Denominação Comum Brasileira (DBC), concentração, via de administração, forma farmacêutica, cuidados de conservação, data de fabricação e validade, restrições ao uso e demais orientações atenderam à RDC nº 768/ 2022 (BRASIL, 2022c).

O aspecto físico de um comprimido é um critério importante de detecção de possíveis falhas no processo produtivo e contaminações visíveis a olho nu, presença de fragmentos, rachaduras, partículas estranhas. Os comprimidos FUR 01 e FUR 02 apresentaram formato circular, brancos, sem sulcos, ausência de revestimento e gravações, superfície lisa, sem estrias (Figura 2).

Figura 2. Aspecto dos comprimidos.

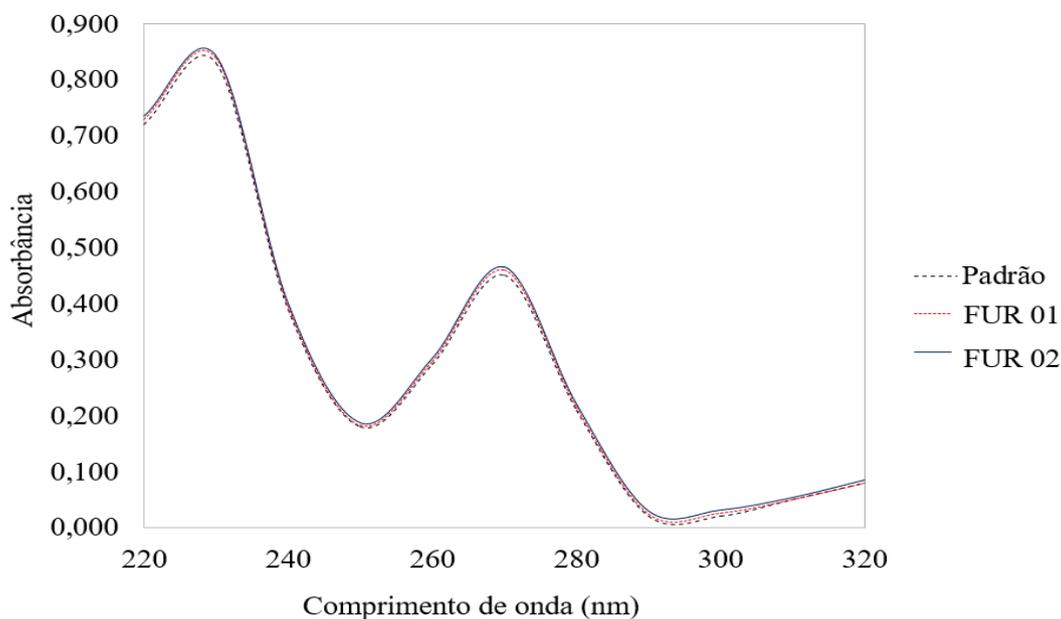


Fonte: Próprios autores.

A Figura 3 apresenta os espectros da furosemida padrão e amostras FUR 01 e FUR 02, na concentração de 8,0 µg/mL, resultante do ensaio de identificação, com máximos de absorção em 228 nm e 271 nm, comprovando a presença do ativo nos comprimidos testados (BRASIL, 2019).

O ensaio de identidade teve como objetivo avaliar a presença da furosemida nos comprimidos. Trata-se de um teste de natureza qualitativa, na indústria farmacêutica é destinado à confirmação da identidade de uma determinada matéria-prima. A validade destes ensaios depende, basicamente, da sua especificidade ou seletividade (GIL, 2007).

Figura 3. Espectros de absorção do padrão de furosemida e amostras FUR 01 e FUR 02.



Fonte: Próprios autores.

Os testes de dureza e fiabilidade estão relacionados ao processo produtivo e tipo de excipiente utilizado na produção dos comprimidos. A dureza é necessária para garantir a integridade física do produto e está diretamente ligada à friabilidade (GIL, 2007; ORDONES et al, 2012). Nesta investigação, o teste de dureza possibilitou determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial.

Neste aspecto, a dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. A dureza média de 10 unidades da amostra FUR 01, foi $3,30 \pm 0,26$ kgf e, para a amostra FUR 02, foi $2,35 \pm 0,24$ kgf. Por se tratar de apenas um teste informativo, não há uma especificação e parâmetros a serem seguidos para o teste de dureza. Sendo assim, as amostras encontram-se aprovadas.

O ensaio de desintegração possibilitou verificar o desempenho de cada amostra, dentro do limite de tempo especificado, quando as unidades foram submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas. Todos os comprimidos permaneceram desintegrados conforme metodologia geral. A Farmacopeia Brasileira estipula o tempo máximo de 30 minutos para desintegração de comprimidos não revestidos, sendo assim, as amostras foram aprovadas (BRASIL, 2019). Ambas amostras apresentaram tempo de desintegração inferior a 1 minuto.

O teste de peso-médio evidenciou que as unidades estão dentro dos limites determinados pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019). Conforme descrito na metodologia geral, as tolerâncias aceitas são no máximo duas unidades fora dos limites mínimo e máximo e, em relação ao peso médio, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro do limite de variação de 7,5%. Como evidenciado na Tabela 1, ambas amostras estão de acordo com os limites e nenhuma unidade ficou fora da especificação. A pequena diferença entre os pesos da amostra FUR 01 e FUR 02 pode ser devido ao fato dos fabricantes usarem proporções variadas de excipientes durante o processo produtivo.

Tabela 1: Resultados das medidas de peso individuais e valores médios de peso das amostras analisadas.

Unidades testadas	FUR 01	FUR 02
	Peso individual (g)	Peso individual (g)
1	0,1651	0,1614
2	0,1664	0,1624
3	0,1623	0,1602
4	0,1658	0,1682
5	0,1660	0,1632
6	0,1633	0,1623
7	0,1650	0,1617
8	0,1622	0,1591
9	0,1640	0,1596
10	0,1666	0,1605
11	0,1650	0,1588
12	0,1645	0,1622
13	0,1630	0,1569
14	0,1662	0,1613
15	0,1659	0,1608
16	0,1696	0,1614
17	0,1660	0,1619
18	0,1630	0,1616
19	0,1632	0,1606
20	0,1666	0,1580
Média	0,1650	0,1611
Desvio-Padrão	0,0018	0,0023
Desvio-Padrão Relativo (%)	1,0909	1,4276
Limite inferior	0,1526	0,1490
Limite superior	0,1774	0,1732
Limite inferior do dobro da % indicada	0,1402	0,1369
Limite superior do dobro da % indicada	0,1897	0,1853

Fonte: Próprios autores

O teste de friabilidade possibilitou determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. Neste caso, o teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos. Segundo a Farmacopeia Brasileira a perda permitida deve ser igual ou inferior a 1,5%. De acordo com os resultados da Tabela 2 as amostras FUR 01 e FUR 02 encontram-se aprovadas no teste de friabilidade, respeitando o limite de perda permitido.

Tabela 2: Resultado do teste de friabilidade.

Amostra	m_i (g)	m_f (g)	$m_i - m_f$ (g)	% perda
FUR 01	3,2996	3,2974	0,0667	0,07
FUR 02	3,2176	3,2108	0,2113	0,21

Fonte: Próprios autores

O doseamento tem como objetivo verificar se o teor de furosemida está dentro dos limites aceitáveis estabelecidos pelas farmacopeias. Também permite assegurar que cada comprimido contém a quantidade de furosemida necessária para proporcionar o efeito terapêutico desejado. Doses incorretas podem resultar em eficácia reduzida ou em efeitos adversos. No caso da furosemida, que é um diurético utilizado para tratar condições como hipertensão e edema, a dose correta é um requisito importante para controlar os sintomas e evitar complicações. Os resultados do ensaio de doseamento para FUR 01 foi $102,2\% \pm 1,1$ e para FUR 02 foi $102,9\% \pm 1,0$ e indicam que as amostras se encontram dentro da faixa especificada que situa entre 90,0% a 110,0%, portanto, em conformidade com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019).

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias possibilita avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme (BRASIL, 2019). De acordo com os resultados obtidos para o teste de uniformidade de doses unitárias, as amostras FUR 01 e FUR 02 estão aprovadas. O Valor de Aceitação permaneceu dentro do limite estabelecido, ou seja, $VA < 15$ e nenhuma unidade da amostra FUR 01 se apresentou abaixo de 89,5 % ou acima de 121,1% conforme os cálculos para o estabelecimento dos limites superior e inferior, considerando $(1 \pm L1 \times 0,01) \times M$. Igualmente a amostra FUR 02 se manteve entre 90,5% e 122,5% (Tabela 3).

Tabela 3. Resultado da uniformidade de doses unitárias

Unidades testadas	FUR 01		FUR 02	
	mg/cp	Teor (%)	mg/cp	Teor (%)
1	40,4	101,1	41,1	102,7
2	39,5	98,7	38,6	96,4
3	41,2	102,9	42,9	107,3
4	43,8	109,6	44,4	110,9
5	41,8	104,4	44,5	111,3
6	41,2	103,1	41,2	102,9
7	45,3	113,3	42,7	106,7
8	41,1	102,7	43,2	108,0
9	43,2	108,0	43,5	108,7
10	43,6	109,1	44,0	110,0
Média	42,1	105,3	46,6	106,5
Desvio padrão	1,7	4,3	1,7	4,4
Desvio-Padrão Relativo (%)	4,0	4,0	3,6	4,1
Valor de Aceitação	10,8		11,1	

Fonte: Próprios autores

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo. Conforme Tabela 4, em comparação com a Farmacopeia Brasileira, as amostras FUR 01 e FUR 02 estão dentro dos limites especificados (BRASIL, 2019). De acordo com os critérios de aceitação, as seis unidades testadas no estágio E1 devem apresentar individualmente resultado $\geq Q + 5\%$. Ao observar a Tabela 4, verifica-se que todos os valores encontrados

estão dentro deste parâmetro. Dessa forma, as amostras estão satisfatórias e não é necessário efetuar o segundo estágio.

Tabela 4. Porcentagem de furosemida liberada no meio de dissolução.

Unidades testadas Cubas	FUR 01	FUR 02
	%	%
1	97,76	85,59
2	102,71	85,76
3	110,65	87,18
4	106,06	85,76
5	107,12	85,94
6	110,82	87,00
Média	105,85	86,21
Desvio padrão	4,99	0,69
Desvio-Padrão Relativo (%)	4,71	0,80

Os valores correspondem à porcentagem de fármaco dissolvido para cada uma das seis unidades testadas no estágio E1. Meio de dissolução: 900 mL de tampão fosfato pH 5,8; aparato: 2 (pás); velocidade de agitação: 50 rpm e tempo do teste: 60 minutos.

Os testes microbiológicos visam garantir que os comprimidos estejam livres de contaminação microbiana a qual oferece risco à saúde e contribui com a degradação do fármaco ou dos excipientes, afetando a eficácia e a segurança do medicamento.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2019), o ágar caseína-soja é um meio de cultura que permite o crescimento de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Portanto, como foi verificada a ausência de crescimento nesse meio, descartou-se a possibilidade de contaminação por bactérias Gram-positivas, bem como por bactérias Gram-negativas. O ágar *MacConkey* é utilizado para detectar bactérias patogênicas Gram-negativas, como *Escherichia coli*, e os resultados demonstraram ausência de crescimento nesse meio seletivo. Por fim, também foi observado um resultado negativo de crescimento no ágar *Sabouraud*, indicando ausência de contaminação por fungos. Ao avaliar os resultados do controle de qualidade microbiológico nos meios de cultura ágar caseína-soja, ágar *Sabouraud* e ágar *MacConkey*, concluiu-se que não houve crescimento de microrganismos.

CONCLUSÃO

De acordo com as condições experimentais empregadas neste estudo foi possível concluir que as amostras FUR 01 e FUR 02 atendem aos critérios farmacopeicos para comprimidos de furosemida 40mg. Os resultados do teste de identidade revelaram a presença do fármaco. Todas as amostras permaneceram em conformidade com os ensaios de variação de peso, dureza, friabilidade inferior a 1,5%, desintegração < 30 minutos, teor entre 90,0 e 110,0%, uniformidade de conteúdo com VA < 15, limite de tolerância à dissolução $Q \geq 80\%$ aos 60 minutos e ausência de crescimento microbiano. É relevante ressaltar que o controle de qualidade é fundamental na indústria farmacêutica, pois garante a segurança e eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado. Através desse estudo, foi possível confirmar que os medicamentos analisados atendem aos requisitos estabelecidos, o que é importante para a saúde dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALLEN, L.; ANSEL, H. C. **Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

BARNES, A.R. Chemical stability in dosage forms. *In*: AULTON, M.E.; TAYLOR, K.(ed.). **Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines**. Elsevier Health Sciences, p. 825-838, 2013.

BOSCH, M. E. et al. Recent developments in analytical determination of furosemide. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 48, n. 3, p. 519-532, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, 6ª ed. volumes 1 e 2. Brasília: Anvisa, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 658 de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília: Anvisa, 2022b. n.p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 768 de 12 de dezembro de 2022. Estabelece as regras para a rotulagem de medicamentos. Brasília: Anvisa, 2022c. n.p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022a. 181 p.

CHAVDA, H.; PATEL, C.; ANAND, I. Biopharmaceutics classification system. **Systematic reviews in pharmacy**, v. 1, n. 1, p. 62, 2010.

DAMASCENO, E. M. A. et al. Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de furosemida. **Revista Saúde Viva Multidisciplinar da AJES**, v. 2, n. 2, 2019.

DIAS, I.L.T.; NETO, G.O.; MARTINS, J.S. Metodologias analíticas para a determinação da furosemida. **Lecta**, v. 22, p. 9-26, 2004.

FERREIRA, A. A. A. et al. Avaliação do efeito da partição de comprimidos de furosemida sobre a uniformidade da dose. **Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada**, v. 32, n. 1, 2011.

GENARO, A.R. **Remington - A Ciência e a Prática da Farmácia**. 20ª ed., Guanabara Koogan, 2004.

GIANNETTI, M. et al. An insight into the degradation processes of the anti-hypertensive drug furosemide. **Molecules**, v. 28, n. 1, p. 381, 2023.

GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2ª. Ed., São Paulo: Pharmabooks, 2007, 485 p.

GRANERO, G. E. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: furosemide. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 6, p. 2544-2556, 2010.

KATSURA, Shinji et al. Investigation of discoloration of furosemide tablets in a light-shielded environment. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 65, n. 4, p. 373-380, 2017.

LAMOLHA, M.A. et al. Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40mg. **Rev. Bras. Farm**, v. 93, n. 1, p. 17-21, 2012.

ORDONES, D. S.; CAMARGO, R. L.; TESCAROLLO, I. L. Aspectos relevantes na determinação da uniformidade de doses unitárias de comprimidos de captopril. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v. 4, n. 8, p. 2-19, 2012. Disponível em: <https://revistas.anchieta.br/index.php/RevistaMultiSaude/article/view/973>. Acessado em: 05 de ago. 2024.

PANDEY, M. et al. Clinical Pharmacology & Therapeutic uses of Diuretic Agents: A Review. **Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology**, v. 1, n. 3, p. 11-20, 2022.

ROUSH, G.C.; KAUR, R.; ERNST, M. E. Diuretics: a review and update. **Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics**, v. 19, n. 1, p. 5-13, 2014.

RUIZ-ANGEL, M. J. et al. Analytical techniques for furosemide determination. **Separation & Purification Reviews**, v. 35, n. 02, p. 39-58, 2006.

SOUSA, M.N. et al. Estudo de equivalência farmacêutica entre comprimidos de furosemida similares e genéricos. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 32, n. 1, p. 77-85, 2020.

TESCAROLLO, I.L.; MARTINS, J.L.S.; NETO, G.O. Furosemide determination by first-derivative spectrophotometric method. **Analytical letters**, v. 38, n. 7, p. 1159-1166, 2005. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/AL-200057227>. Acessado em: 05 de ago. 2024.

USP. United States Pharmacopeia, 29. National Formulary, 24. **Furosemide Tablets**. 2005. Disponível em: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m34570.html#google_vignette. Acesso em: 01 de junho de 2024.

WILE, D. Diuretics: a review. **Annals of clinical biochemistry**, v. 49, n. 5, p. 419-431, 2012.

Recebido em: 17/09/2024.

Publicado em: 11/12/2024.